

**ANALISIS INTERAKSI OBAT ANTIHIPERTENSI PADA PASIEN HIPERTENSI
DISERTAI DIABETES MELLITUS DI INSTALASI RAWAT INAP RSUD
SURAKARTA PERIODE 2018**



Oleh :

**Susi Eka Apriyati
21154576A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2019**

**ANALISIS INTERAKSI OBAT ANTIHIPERTENSI PADA PASIEN
HIPERTENSI DISERTAI DIABETES MELLITUS DI INSTALASI
RAWAT INAP RSUD SURAKARTA PERIODE 2018**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
Derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh :

**Susi Eka Apriyati
21154576A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2019**

PENGESAHAN SKRIPSI

Dengan Judul :

**ANALISIS INTERAKSI OBAT ANTIHIPERTENSI PADA PASIEN HIPERTENSI
DISERTAI DIABETES MELLITUS DI INSTALASI RAWAT INAP RSUD
SURAKARTA PERIODE 2018**

Oleh:

**Susi Eka Apriyati
21154576A**

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 30 Juli 2019

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi

Dekan



Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt

Pembimbing.

Samuel Budi Harsono, M.Si., Apt.

Pembimbing Pendamping,

Ganet Eko Pramukantoro, M.Si., Apt.

Penguji :

1. Lucia Vita Inandha Dewi, M.Sc., Apt.
2. Dr. Ika Purwidyaningrum, S.Farm., M.Sc., Apt.
3. Yane Dila Keswara, M.Sc., Apt.
4. Ganet Eko Pramukantoro, M.Si., Apt.

1.....
2.....
3.....
4.....

HALAMAN PERSEMBAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

**“...Allah akan meninggikan derajat orang-orang yang beriman diantaramu dan orang - orang yang mempunyai ilmu pengetahuan beberapa derajat...”
(Al-Mujadilah-11)**

*Alhamdulillah...
Amanah ini usai sudah
Dengan berbagai suka dan duka
Serta doa, usaha dan kesabaran yang selalu mengiringi*

*Bapak (Ngatemin) dan Ibu (Kasmi) tercinta...
Lautan kasihmu hantarkan aku ke gerbang kesuksesan
Tiada kasih seindah kasihmu, tiada cinta cinta semurni cintamu
Dalam derap langkahku ada tetesan keringatmu
Dalam cintaku ada doa tulusmu
Semoga Allah membalas budi dan jasamu...*

Terima kasih untuk seluruh keluarga besar Jono Suwito yang selalu memberikan segala doa dan dukungan kepadaku

Teruntuk semua sahabatku AIVEO (Tante Eni, Annisa bunder, Sesi, Nurin, Laras, Aldi, Heri) terima kasih telah memberikan segala dukungan disaat sedih maupun senang. Semoga persahabatan kita tidak akan pernah terputus, sukses selalu guys...

Sahabat bala-bala rikriknong yang tak bisa kusebutkan satu per satu, terima kasih atas segala dukungan kalian.

Terima kasih untuk seluruh teman-teman Teori 1 dan 4 yang telah memberikanku dukungan tiada tara.

*Terima kasih teman – teman angkatan 2015 yang telah berjuang bersama .
Kalian terbaik,*

“I’m not failed, I just tried thousand execution that haven’t succeeded yet”

Do the best, be good, then you will the best

PERNYATAAN

Saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian / karya ilmiah / skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, Juli 2019



Susi Eka Apriyati

KATA PENGANTAR

Puji syukur atas karunia dan berkat yang telah diberikan Allah SWT sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “**ANALISIS INTERAKSI OBAT ANTIHIPERTENSI PADA PASIEN HIPERTENSI DISERTAI DIABETES MELLITUS DI INSTALASI RAWAT INAP RSUD SURAKARTA PERIODE 2018**” sebagai syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) di Universitas Setia Budi Surakarta.

Keberhasilan dalam penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan pihak – pihak yang senantiasa memberikan bimbingan, arahan, dukungan, serta semangat kepada penulis. Oleh karena itu penulis ingin menghaturkan terima kasih kepada :

1. Dr. Ir. Djoni Taringan, MBA. Selaku Rektor Universitas Setia Budi.
2. Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt. Selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Samuel Budi Harsono, M.Si., Apt. Selaku pembimbing utama pendamping utama yang telah memberikan waktu, tenaga, kesabaran, bimbingan, motivasi, dan saran tiada batas kepada penulis selama penelitian dan penulis skripsi.
4. Ganet Eko Pramukantoro, M.Si., Apt. Selaku pembimbing pendamping yang telah memberikan waktu, tenaga, bimbingan, motivasi, dan saran kepada penulis selama penelitian dan penulisan skripsi.
5. Tim penguji yang telah memberikan saran dan kritikan untuk perbaikan skripsi ini.
6. Direktur RSUD Surakarta yang memberikan izin kepada penulis untuk melakukan penelitian.
7. Seluruh karyawan Instalasi Rekam Medik RSUD Surakarta yang meluangkan waktu untuk membantu dalam penelitian.
8. Ayah dan Ibu tercinta yang setia mendoakan, mendukung, dan memberikan semangat sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsinya.
9. Keluarga besar Jono Suwito yang selalu mendoakan, memberikan semangat dan dukungan.

10. Sahabatku AIUEO Tante Eni, Annisa bunder, Sasil, Nurin, Mbak Laras, Aldi ahwas, dan Heri bebek yang selalu mendukung, menguatkan dan memberikan semangat kepada penulis.
11. Seluruh sahabat bala rikriknong (Silvia, Cesar, Tina, Sika, Fitri, Fatika) terima kasih selalu mendukungku.
12. Teman – teman angkatan 2015 Fakultas Universitas Setia Budi Surakarta yang berjuang bersama – sama.
13. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu per satu yang telah membantu penulis dalam penulisan skripsi.

Penulis menyadari bahwa penelitian ini jauh dari sempurna, maka dari itu dengan segala kerendahan hati, penulis memohon kritik dan saran yang dapat membangun sehingga dapat tercipta karya yang lebih sempurna. Semoga skripsi ini bermanfaat bagi pembaca dan bagi perkembangan dibidang kesehatan dan kefarmasian.

Surakarta, Juli 2019

Penulis,

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN SKRIPSI	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	xiv
ABSTRACT	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Perumusan Masalah	2
C. Tujuan Penelitian	2
D. Kegunaan Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
A. Hipertensi.....	4
1. Definisi hipertensi	4
2. Etiologi hipertensi	4
2.1 Hipertensi primer.....	4
2.2 Hipertensi sekunder.....	4
3. Epidemiologi hipertensi.....	5
4. Patofisiologi hipertensi	5
5. Klasifikasi hipertensi	6
6. Manifestasi klinis	6
7. Diagnosis	7
8. Faktor resiko	7
8.1 Garam.....	7
8.2 Merokok.....	8
8.3 Kehamilan.....	8

8.4 Stress.....	8
8.5 Pil kehamilan.....	8
9. Terapi hipertensi.....	8
9.1 Target terapi hipertensi.	8
9.2 Terapi non farmakologi.	9
9.3 Terapi farmakologi.	9
B. Diabetes Mellitus	15
1. Definisi diabetes.....	15
2. Klasifikasi Diabetes mellitus	15
3. Etiologi dan patofisiologi diabetes mellitus	16
3.1 Diabetes mellitus tipe 1.....	16
3.2 Diabetes mellitus tipe 2.....	17
4. Gejala klinik diabetes mellitus	17
5. Faktor resiko diabetes mellitus	18
6. Diagnosis diabetes mellitus	18
7. Penatalaksanaan diabetes mellitus	19
7.1 Terapi non farmakologi	19
7.2 Terapi farmakologi	20
C. Interaksi Obat.....	23
1. Definisi interaksi	23
2. Interaksi farmakokinetik.....	23
2.1 Absorpsi.	23
2.2 Distribusi.....	23
2.3 Metabolisme.....	24
2.4 Ekskresi.....	24
3. Interaksi farmakodinamik	24
3.1 Efek adisi atau aditif.	25
3.2 Efek antagonis.	25
3.3 Efek sinergis.....	25
4. Tingkat signifikansi.....	25
D. Profil Rumah Sakit	25
E. Rekam Medis	26
F. Landasan Teori.....	27
G. Keterangan Empiris.....	28
H. Kerangka konsep Penelitian	28
BAB III METODE PENELITIAN.....	30
A. Rancangan Penelitian	30
B. Populasi Sampel.....	30
1. Populasi	30
2. Sampel	30
C. Subyek Penelitian.....	31
1. Kriteria inklusi	31
2. Kriteria eksklusi	31
D. Teknik Sampling dan Jenis Data.....	31
1. Teknik sampling.....	31

2. Jenis data.....	31
E. Alat dan Bahan.....	32
1. Alat	32
2. Bahan.....	32
F. Variabel Penelitian.....	32
1. Variabel bebas (<i>independent variable</i>).....	32
2. Variabel terikat (<i>dependent variable</i>).....	32
G. Definisi Operasional Variabel	32
H. Alur Penelitian	34
I. Analisis Data.....	35
 BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	 36
A. Karakteristik Subyek Penelitian.....	36
1. Karakteristik Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin.....	36
2. Karakteristik Pasien Berdasarkan Usia	37
3. Karakteristik Pasien Berdasarkan Lama Rawat Inap	38
B. Karakteristik Obat	39
1. Karakteristik obat antihipertensi	39
2. Karakteristik obat antidiabetes.....	42
2.1 Obat tunggal.....	43
2.2 Obat Kombinasi.	43
3. Karakteristik obat lain	44
C. Analisis Interaksi Penggunaan Obat Antihipertensi dan Antidiabetik	45
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	 53
A. Kesimpulan.....	53
B. Saran.....	53
 DAFTAR PUSTAKA	 54
 LAMPIRAN	 59

DAFTAR GAMBAR

Halaman

1. Alogaritma Terapi Hipertensi 2014 menurut JNC 8.....	14
2. Alogaritma Terapi Diabetes mellitus Tipe 2 2015 menurut PERKENI.....	22
3. Kerangka konsep penelitian.....	29
4. Alur jalannya penelitian.	34

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Klasifikasi tekanan darah dari JNC – VII 2003.....	6
2. Modifikasi gaya hidup penderita hipertensi	9
3. Obat Golongan Diuretik, dosis, dan frekuensi penggunaannya	11
4. Obat antihipertensi yang direkomendasikan dalam JNC 8	13
5. Klasifikasi Diabetes mellitus berdasarkan etiologi.....	15
6. Peringkat signifikansi interaksi obat	25
7. Karakteristik berdasarkan jenis kelamin pasien yang menerima obat antihipertensi dan antidiabetes di Instalasi Rawat Inap RSUD Surakarta Periode 2018.....	36
8. Karakteristik berdasarkan usia pasien yang menerima obat antihipertensi dan antidiabetes di Instalasi Rawat Inap RSUD Surakarta Periode 2018.....	37
9. Karakteristik berdasarkan lama rawat inap pasien yang menerima obat antihipertensi dan antidiabetes di Instalasi Rawat Inap RSUD Surakarta Periode 2018.....	39
10. Profil penggunaan obat antihipertensi pada pasien hipertensi disertai diabetes mellitus di Instalasi Rawat Inap RSUD Surakarta Periode 2018.....	40
11. Profil penggunaan obat antidiabetes pada pasien hipertensi disertai diabetes mellitus di Instalasi Rawat Inap RSUD Surakarta Periode 2018.....	42
12. Profil penggunaan obat lain pada pasien hipertensi disertai diabetes mellitus di Instalasi Rawat Inap RSUD Surakarta Periode 2018.	44
13. Interaksi obat pada pasien hipertensi disertai diabetes mellitus di Instalasi Rawat Inap RSUD Surakarta Periode 2018.....	45
14. Kejadian interaksi obat berdasarkan keparahannya pada pasien hipertensi disertai diabetes mellitus di Instalasi Rawat Inap RSUD Surakarta Periode 2018.	46
15. Mekanisme interaksi obat yang digunakan pada pasien hipertensi disertai diabetes mellitus di Instalasi Rawat Inap RSUD Surakarta Periode 2018.....	47

16. Mekanisme interaksi dan tingkat keparahan interaksi obat yang digunakan pada pasien hipertensi disertai diabetes mellitus di Instalasi Rawat Inap RSUD Surakarta Periode 2018..... 48
17. *Outcome* terapi pada pasien hipertensi disertai diabetes mellitus di Instalasi Rawat Inap RSUD Surakarta Periode 2018..... 51

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Surat Ijin Penelitian.....	60
2. Surat Ijin KesBangPol.....	61
3. Surat Jawaban dari RSUD Surakarta	62
4. Surat Permohonan Ijin Pengambilan Data	63
5. Surat Pernyataan Menyimpan Kerahasiaan.....	64
6. Surat Keterangan Selesai Penelitian di RSUD Surakarta.....	65
7. <i>Ethical Clearance</i>	66
8. Form Jadwal Pengambilan Data	67
9. Hasil Perhitungan Persentase Uji SPSS	68
10. Form pengambilan data rekam medik pasien	70
11. Karakteristik Pasien	71
12. Data Interaksi Obat	73

INTISARI

APRIYATI, SUSI E, 2019, ANALISIS INTERAKSI OBAT ANTIHIPERTENSI PADA PASIEN HIPERTENSI DISERTAI DIABETES MELLITUS DI INSTALASI RAWAT INAP RSUD SURAKARTA PERIODE 2018, SKRIPSI, FAKULTASI FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Hipertensi menyebabkan Diabetes Mellitus dan atau sebaliknya. Pada penderita hipertensi baik pengobatan jangka pendek ataupun seumur hidup dengan pemberian obat yang bermacam-macam dapat menimbulkan kemungkinan terjadinya interaksi obat. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui profil penggunaan obat antihipertensi dan terjadinya interaksi obat antihipertensi pada pasien hipertensi disertai diabetes mellitus di Instalasi Rawat Inap RSUD Surakarta periode 2018.

Pengambilan data menggunakan metode *retrospektif*. Sampel pasien diambil dengan metode *purposive sampling*. Sampel penelitian adalah data pasien yang didiagnosa hipertensi dengan diabetes mellitus tercatat dalam rekam medik di Instalasi Rawat Inap RSUD Surakarta periode 2018. Penelitian ini bersifat deskriptif non eksperimental dan analisa interaksi obat menggunakan *software Lexicomp, Drug Information Handbook*, dan buku *Stockleys Drug Interactions*.

Dari 50 sampel pasien menunjukkan interaksi obat yang ditemukan dengan total kejadian interaksi obat sebanyak 130 kejadian. Terapi antihipertensi tunggal paling banyak digunakan adalah golongan captopril (14%) dan obat kombinasi amlodipin dengan captopril (8%) analisis interaksi ditemukan 48 pasien mengalami interaksi obat yaitu *minor* 8 kasus (15,1%), *moderate* 43 kasus (81,1%), *mayor* 2 kasus (3,8%). Mekanisme interaksi yang paling banyak adalah interaksi farmakodinamik sebanyak 44 kejadian (83%). Interaksi obat antihipertensi yang sering terjadi yaitu ramipril dengan furosemid (0,77%).

Kata kunci : Hipertensi, Diabetes Mellitus, Interaksi Obat, Antihipertensi, RSUD Surakarta

ABSTRACT

APRIYATI, SUSI E, 2019, ANALYSIS OF ANTI-HYPERTENSIVE DRUG INTERACTIONS IN HYPERTENSION PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS IN INPATIENT INSTALLATION OF SURAKARTA RSUD PERIOD 2018, SKRIPSI OF THE FACULTY OF PHARMACY OF SETIA BUDI UNIVERSITY OF SURAKARTA.

Hypertension causes Diabetes Mellitus and or vice versa. In patients with hypertension, either short-term or lifelong treatment with various drugs can cause the possibility of drug interactions. The purpose of this study was to determine the profile of antihypertensive drug use and the occurrence of antihypertensive drug interactions in hypertensive patients accompanied by diabetes mellitus in the Inpatient Installation of Surakarta Hospital 2018.

Retrieval of data using the retrospective method. Patient samples were taken by purposive sampling method. The study sample was data on patients diagnosed with hypertension with diabetes mellitus recorded in medical records at the Inpatient Installation of Surakarta Public Hospital for the period of 2018. This study was descriptive non-experimental and analyzes drug interactions using Lexicomp software, Drug Information Handbook, and Stockleys Drug Interactions.

Of the 50 patient samples, drug interactions were found with a total of 130 drug interactions. The most widely used single antihypertensive therapy was the captopril group (14%) and the combination drug amlodipine with captopril (8%) interaction analysis found that 48 patients had drug interactions ie minor 8 cases (15.1%), moderate 43 cases (81.1%), major 2 cases (3.8%). The most interaction mechanism is the pharmacodynamic interaction of 44 events (83%). Frequent drug interactions antihypertensive agents are ramipril with furosemide (0.77%).

Keywords: Hypertension, Diabetes Mellitus, Drug interactions, Antihypertensive, RSUD Surakarta.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Menurut *World Health Organization* prevalensi hipertensi saat ini terdapat 600 juta penderita di seluruh dunia, dan 3 juta di antaranya meninggal setiap tahunnya. Angka kejadian hipertensi telah mencapai 26,4% dari populasi dunia sedangkan di Indonesia sebesar 22,8% (Priatmojo 2014). Berdasarkan data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 kasus hipertensi di Provinsi Jawa Tengah pada tahun 2018 sebesar 37,57% (Riskesdas 2018).

Pasien hipertensi dengan diabetes mellitus dalam pengobatannya tidak hanya menerima obat-obat antihipertensi saja, melainkan juga mendapatkan obat-obatan untuk mengatasi penyakit penyerta lain, seperti penggunaan antidiabetik (oral atau insulin) pada penderita hipertensi baik pengobatan jangka pendek ataupun seumur hidup. Dalam situasi seperti itu pemberian obat yang bermacam-macam dapat menimbulkan kemungkinan terjadinya interaksi obat. Banyak interaksi obat tidak berakibat apa-apa dan banyak interaksi yang potensial merugikan terjadi pada pasien. Obat-obat yang memerlukan kontrol dosis yang ketat (contohnya, antihipertensi dan antidiabetik) adalah obat-obat yang dapat meningkat resiko adanya interaksi dengan obat yang lain (Njoto 2014).

Interaksi obat dapat mempengaruhi *outcome* terapi pasien, dengan meningkatnya kompleksitas obat-obatan yang digunakan dalam pengobatan saat ini dan kecenderungan terjadinya praktik polifarmasi, maka kemungkinan terjadinya interaksi obat semakin besar (Mahmudu *et al* 2017). Kejadian interaksi obat dapat terjadi bila penggunaan bersama dua macam obat atau lebih. Interaksi obat merupakan *Drug Related Problems* (DRP's) yang dapat mempengaruhi respon tubuh terhadap pengobatan. Hasilnya berupa peningkatan atau penurunan efek yang dapat mempengaruhi *outcome* klinik pasien (Kurniawan 2010)

Interaksi dapat membawa dampak yang merugikan kalau terjadinya interaksi tersebut sampai tidak dikenali sehingga tidak dapat dilakukan upaya – upaya optimalisasi. Secara ringkas dampak negatif dari interaksi ini kemungkinan

akan timbul terjadinya efek samping dan tidak tercapainya efek terapeutik yang diinginkan.

Penelitian terdahulu tentang analisis interaksi obat antihipertensi pada pasien hipertensi oleh Melyanti Magdalena Hutasoit (2018) tentang Analisis Interaksi Obat Antihipertensi pada Pasien Geriatri yang disertai Diabetes mellitus di Instalasi Rawat Inap RSUP. Dr. Soeradji Tirtonegoro Tahun 2017 ditemukan 22 kasus (36,36%) dengan persentasi keparahan interaksi yaitu : *Moderate* (46,15%) dan *Minor* (53,85%).

Berdasarkan penelitian diatas kejadian hipertensi masih banyak terjadi, berdasarkan survey awal peneliti didapatkan bahwa pasien dengan penyakit hipertensi yang menjalani rawat inap tiap tahunnya meningkat. Tingkat keparahan yang paling banyak ditemukan menurut penelitian terdahulu adalah keparahan interaksi *minor*, terjadinya interaksi obat harus diperhatikan sehingga dapat mengurangi jumlah dan keparahannya termasuk terjadinya interaksi obat pada pasien rawat inap hipertensi, hal tersebut menjadikan diadakannya penelitian pada pasien hipertensi disertai diabetes mellitus. Penelitian ini dilakukan di RSUD Surakarta,

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang maka rumusan masalah dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Bagaimana gambaran penggunaan obat antihipertensi pada pasien hipertensi yang disertai diabetes mellitus di RSUD Surakarta ?
2. Bagaimana jenis interaksi obat antihipertensi pada pasien hipertensi yang disertai diabetes mellitus di Instalasi Rawat Inap RSUD Surakarta ?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui :

1. Mengetahui gambaran penggunaan obat antihipertensi pada pasien hipertensi yang disertai diabetes mellitus di RSUD Surakarta.

2. Mengetahui jenis interaksi obat antihipertensi pada pasien hipertensi yang disertai diabetes mellitus di RSUD Surakarta.

D. Manfaat Penelitian

Berdasarkan tujuan penelitian, maka manfaat dari penelitian ini adalah :

1. Sebagai salah satu sumber dan bahan masukan bagi Rumah Sakit Umum Daerah Surakarta dalam meningkatkan mutu pelayanan kesehatan khususnya dalam mencegah interaksi obat yang terjadi pada pengobatan hipertensi disertai diabetes mellitus.
2. Menjadi bahan evaluasi bagi peneliti sendiri sehingga dapat menambah pengetahuan yang mempelajari tentang interaksi penggunaan obat antihipertensi dengan obat antidiabetik pada pasien hipertensi disertai diabetes mellitus.
3. Menambah wawasan dan bahan pertimbangan bagi peneliti lain untuk melakukan studi mengenai interaksi obat antihipertensi disertai diabetes mellitus.